

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B 2)

(11) 特許番号

第 2 5 9 3 6 7 7 号

(45) 発行日 平成9年(1997)3月26日

(24) 登録日 平成8年(1996)12月19日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C	49/517	9049-4 H	C 0 7 C	49/517
	45/65	9049-4 H		45/65
	213/08	7457-4 H		213/08
	215/44	7457-4 H		215/44
	217/52	7457-4 H		217/52

請求項の数 3 (全 1 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願昭63-978

(22) 出願日 昭和63年(1988)1月5日

(65) 公開番号 特開昭63-295526

(43) 公開日 昭和63年(1988)12月1日

(31) 優先権主張番号 特願昭62-779

(32) 優先日 昭62(1987)1月6日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 999999999

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号

(72) 発明者 堀井 聡

大阪府堺市三原台3丁目32番1号

(72) 発明者 深瀬 決

大阪府大阪市都島区高倉町3丁目8番8号

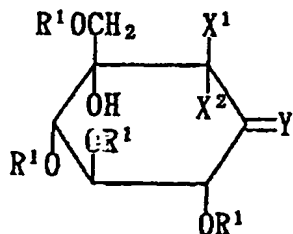
(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)

審査官 脇村 善一

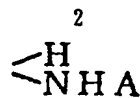
(54) 【発明の名称】 新規擬似ハロ糖誘導体およびそれを原料とするバリオールアミンおよびその誘導体の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

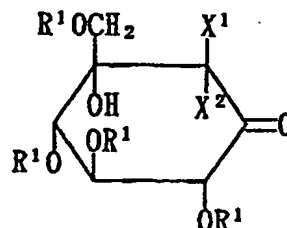


【式中、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>は両方ともハロゲン原子を示すか、または 10  
は、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>のうちいずれか一方がハロゲン原子を他方が  
水素原子を示し、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、=Yは=O、=  
N-Z (ただし、Zは保護されていてもよい水酸基であ  
る。)、または、



(ただし、Aは水素原子またはアミン残基であり、-NH  
Aは環平面より下方にでている。)を示す。】で表わさ  
れる新規擬似ハロ糖誘導体。

【請求項 2】 一般式

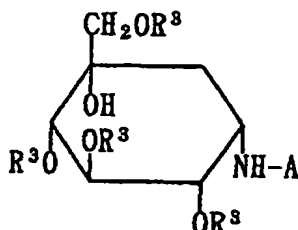


【式中、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>は両方ともハロゲン原子を示すか、また  
は、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>のうちいずれか一方がハロゲン原子を他方が

水素原子を示し、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を示す。]で表わされる化合物と一般式

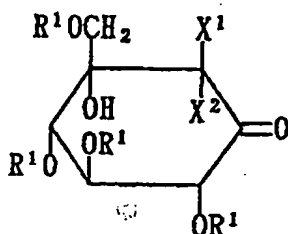


[式中、R<sup>2</sup>はアミン残基または保護されていてもよい水酸基を示す。]で表わされる化合物とを反応させ、還元反応、脱ハロゲン化反応および所望により水酸基の保護基の脱離反応に付すことを特徴とする一般式

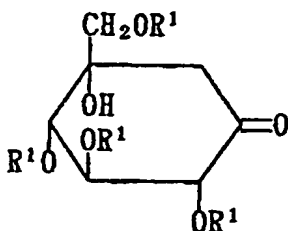


[式中、R<sup>3</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、Aはアミン残基または水素原子を示す。]で表わされるバリオールアミンまたはその誘導体の製造法。

【請求項3】一般式



[式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>は両方ともハロゲン原子を示すか、または、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>のいずれか一方がハロゲン原子を他方が水素原子を示す。]で表わされる化合物を還元的脱ハロゲン化反応を付すことを特徴とする一般式

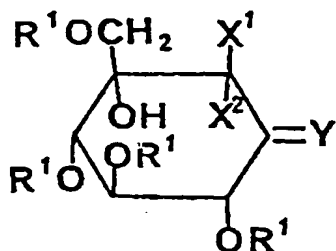


[式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を示す。]で表されるイノソース化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

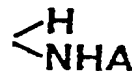
産業上の利用分野

この発明は一般式

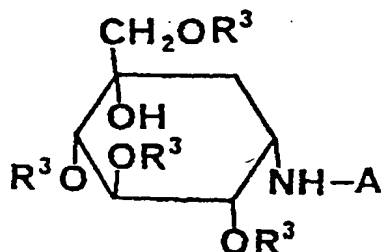


[ I ]

[式中、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>は両方ともハロゲン原子を示すか、または、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>のうちのいずれか一方がハロゲン原子を他方が水素原子を示し、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、=Yは=O, =N-Z (ただし、Zは保護されていてもよい水酸基である。)または、



(ただし、Aは水素原子またはアミン残基であり、-NH Aは環平面より下方にでている。)を示す。]で表わされる新規擬似ハロ糖誘導体およびそれを原料とする、一般式



[ II ]

20

[式中、R<sup>3</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、Aはアミン残基または水素原子を示す。]で表わされるバリオールアミンまたはその誘導体の製造法に関するものである。

30

バイエナミン、バリダミン、バリオールアミン等の擬似アミノ糖およびそれらのN-置換誘導体、とりわけ、バリオールアミンのN-置換誘導体は強いα-グルコシダーゼ阻害活性を示し(J. Med. Chem., 29巻, 1038-1046頁(1986年))、人や動物の過血糖症状およびこれに起因する種々の疾病、例えば、糖尿病、肥満症、高脂血症などの予防剤や治療剤として有用な化合物であり、上記新規擬似糖誘導体 [ I ] はバリオールアミンおよびそのN-置換誘導体を製造するための原料として重要な化合物である。

従来の技術

バリオールアミンの製造法としてはストレプトミセス・ハイグロスコピクス・サブスピーシス・リモネウス (Streptomyces hygroscopicus subsp. limoneus) の培養液から単離する方法(特開昭57-169446)や、バリダマイシンを分解反応に付すことにより得られるバリエナミンあるいはバリダミンを原料として合成する方法(特開昭57-179174, 58-46044)等が知られている。その外、DL-1, 2, 3-トリ-O-アセチル- (1, 3/2, 4) -4-ブロモ-6-メチレン-1, 2, 3-シクロヘキサントリオールを経由してDL-ベンター-N, O-アセチルバリオールアミンを合成する方法 [S. Ogawaら, Chem. Lett., 1581-1582頁(1985年)] も報告されている。

発明が解決しようとする課題

前述のバリオールアミンの直接発酵法による製造法は最も簡潔な方法であるが、現時点ではまだ収量の面で工

50

5

業的方法としては課題があり、バリエナミンを経由するバリオールアミンの製造法は、工業的製法として優れた方法ではあるが、構成成分であるバリエナミンの分子量が、その出発原料であるバリダマイシンAの分子量の約1/2.7にすぎず、そのため得られるバリエナミンが割高となる欠点がある。またS. Ogawaらの化学合成による製造法は立体異性体(DL-体)の分割工程が未解決である。従ってこれらの公知の製造法に比して工業的により有利なバリオールアミンの製造法の出現が強く望まれていた。

#### 課題を解決するための手段

そこで本発明者らは、前述の課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、入手が容易でかつ安価なD-グルコースあるいはD-グルコノ-1,5-ラクトン(D-グルコン酸 $\delta$ -ラクトン)から容易に製造しうるD-グルコノ-1,5-ラクトンの2,3,4および6位の水酸基が保護基で保護されている化合物にジクロロメチルリチウム、ジ

6

ブロモメチルリチウム等のジハロメチルリチウムを反応させて炭素鎖の延長を行うことによって得られる1-C-(ジクロロメチル)-D-グルコピラノース誘導体、1-C-(ジブロモメチル)-D-グルコピラノース誘導体等の1-C-(ジハロメチル)-D-グルコピラノース誘導体を原料として一般式〔I〕で表わされる化合物を経由してバリオールアミンおよびそのN-置換誘導体を合成することに成功した。以下に化合物〔I〕の製造法および化合物〔I〕からのバリオールアミンおよびその誘導体〔II〕の製造法について具体的に説明するとともにその製造工程式を図1および図2に示す。なお、図1および図2の各式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を、R<sup>3</sup>は水素原子または水酸基の保護基を、Xはハロゲン原子を、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>は両方ともハロゲン原子を示すか、または、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>のうちのいずれか一方がハロゲン原子を他方が水素原子を示し、Zは保護されていてもよい水酸基を、Aはアミン残基または水素原子を示す。

10

図 1

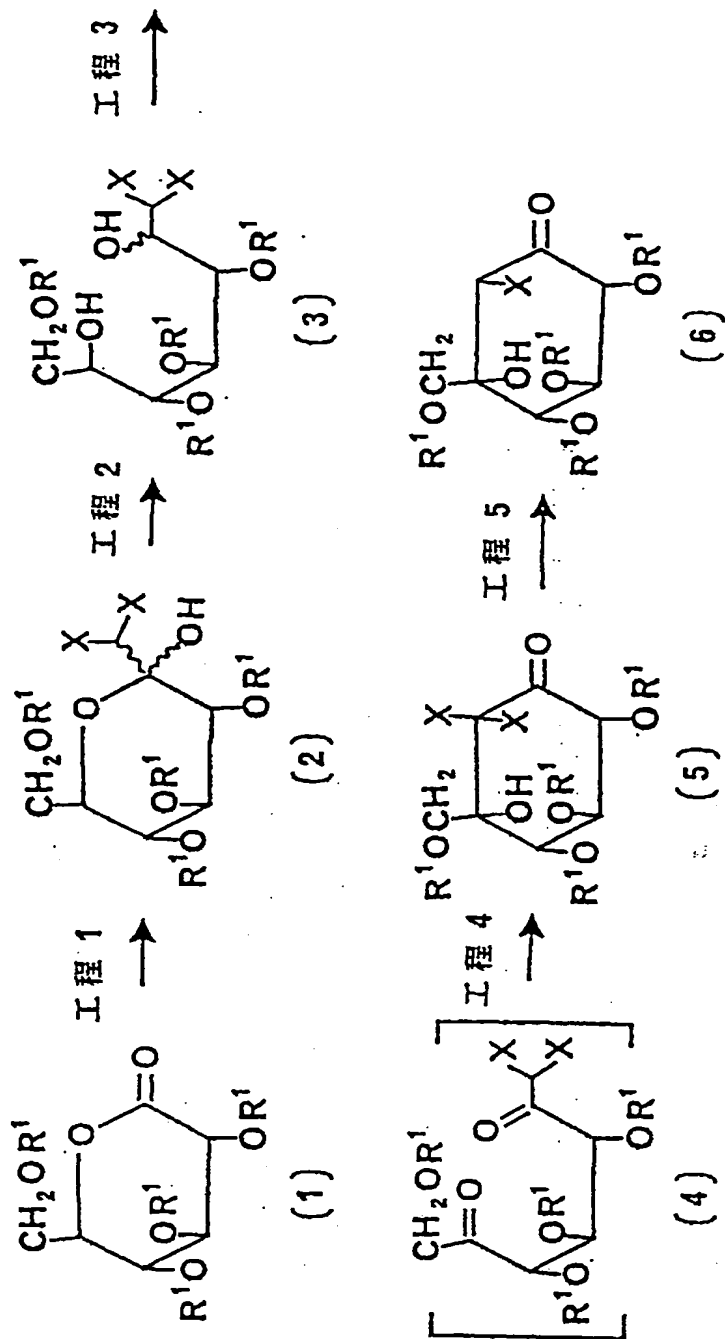


図 2

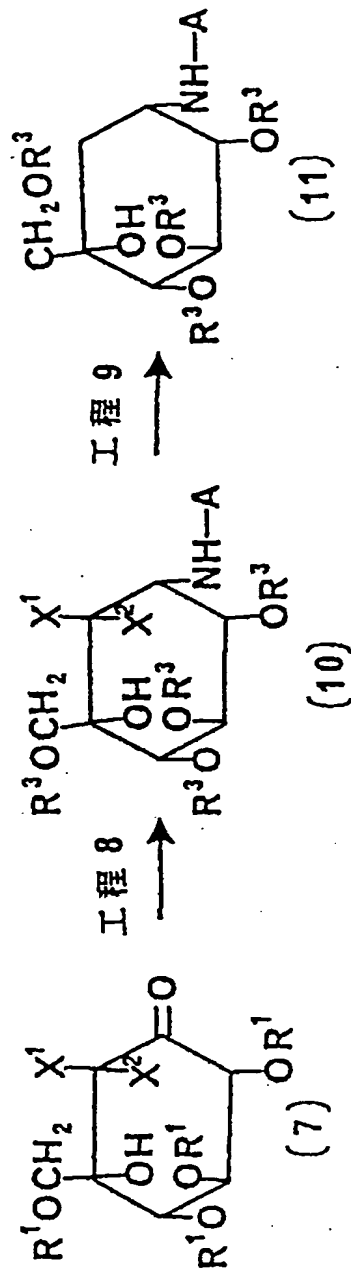
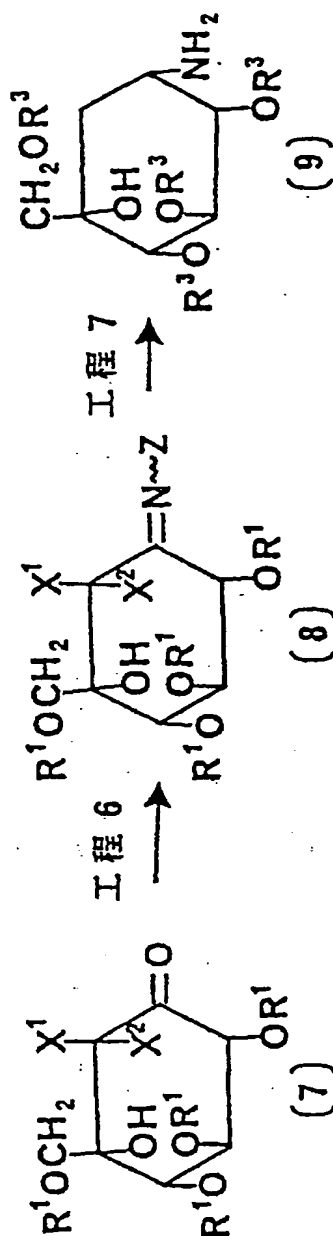


図 2 の化合物 (7) は、例えば、図 1 に示す様に D-グルコノ-1,5-ラクトン誘導体 (1) を出発原料として下記の工程 1~5、すなわち、

工程 1: ジクロロメタン、ジプロモメタン等のジハロメタンをリチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド等の塩基で処理して得られるジクロロメチル・カルボアニオン、イプロモメチル・カルボアニオン等のジハロメチル・カルボアニオンを D-グルコノ-1,5-ラクトン誘導体 (1) と反応させて 1-C- (ジクロロメチル) -D-グルコピラノース誘導体、1-C- (ジプロモメチル) -D-グルコピラノース誘導体等の 1-C- (ジハロメチル) -D-グルコピラノース誘導体、すなわち 1-デオキシ-1,1-ジハロ-D-グルコ-2-ヘプチュロース誘導体 (2) を製造する工程、

工程 2: 化合物 (2) のヘミケタールを形成しているカルボニル基を水酸基に還元することによってピラノース環を開環して 1-C- (ジハロメチル) -D-グルチオール誘導体 (3) を製造する工程、

工程 3: グルチオール誘導体 (3) の 1 位および 5 位の水酸基を酸化してジオキソ誘導体 (4) を製造する工程、

工程 4: 化合物 (4) が塩基と反応することによって (1S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 1-C- (ヒドロキシルメチル) -6,6-ジクロロ-5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサンテトラール誘導体、(1S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 1-C- (ヒドロキシルメチル) -6,6-ジプロモ-5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサンテトラール誘導体等の (1S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 1-C- (ヒドロキシルメチル) -6,6-ジハロ-5-オキ

ソー1,2,3,4-シクロヘキサントロール誘導体(5)を製造する工程、すなわち、1-デオキシ-1,1-ジハロ-D-グルコ-2-ヘプチュロース誘導体(2)から、化合物(2)の6位の水酸基がオキソ基に酸化された構造の化合物である1-C-(ジハロメチル)-D-キシロ-5-ヘキソースウロース誘導体、すなわち1-デオキシ-1,1-ジハロ-D-キシロ-2,6-ヘプトジウロース誘導体(4)を中間体として経由して(1S)-(1(OH),2,4/1,3)-1-C-(ヒドロキシルメチル)-6,6-ジハロ-5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール誘導体(5)を生成せしめる工程2~4、

工程5:必要ならば、化合物(5)を部分的に脱ハロゲン化して(1S)-(1(OH),2,4/1,3)-1-C-(ヒドロキシルメチル)-6-クロロ-5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール誘導体、(1S)-(1(OH),2,4/1,3)-1-C-(ヒドロキシルメチル)-6-ブロモ-5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール誘導体等の(1S)-(1(OH),2,4/1,3)-1-C-(ヒドロキシルメチル)-6-モノハロ-5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール誘導体(6)を製造する工程、  
を経て合成することができる。

なお、工程3において生成するジオキソ体(4)は反応性に富む化合物なので、酸化反応の試薬として、過剰の塩基が用いられた場合には、通常、生成したジオキソ体(4)はこの塩基と反応して閉環反応(工程4)を起こして、見掛け上化合物(3)から一段階で化合物(5)を生成する。

バリオールアミンおよびその誘導体は、例えば、図2に示す様に化合物(7)、すなわち、図1における化合物(5)または(6)を原料として製造することができる、すなわち、例えば、バリオールアミンおよびそのO-置換誘導体(9)(一般式[II]においてAが水素原子である化合物)は、

工程6:化合物(7)に一般式Z-NH<sub>2</sub>(式中、Zは保護されていてもよい水酸基である。)で表わされる化合物、例えば、ヒドロキシルアミンあるいはO-メチルヒドロキシルアミンやO-ベンジルヒドロキシルアミン等のO-置換ヒドロキシルアミンを反応させて化合物

(7)のオキシム誘導体あるいはO-アルキルオキシムやO-アラルキルオキシム誘導体などのO-置換オキシム誘導体(8)を製造する工程、

工程7:化合物(8)を脱ハロゲン化反応に付して、ハロゲン原子を脱離せしめる工程(工程7a)に、オキシムのヒドロキシミノ基をアミノ基に還元する工程(工程7b)、および必要ならば保護基を脱離せしめる工程(工程7c)、

を経て合成することができる。

また、バリオールアミンのN-置換誘導体(11)(一

般式[II]においてAがアミン残基である化合物)は、工程8:化合物(7)に一般式R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>(式中、R<sup>2</sup>はアミン残基を示す。)で表わされる第一アミンを反応させ、得られたシッフ塩基を還元反応に付して、化合物(10)を製造する工程、

工程9:化合物(10)を脱ハロゲン化反応に付して、ハロゲン原子を脱離せしめ、必要ならば保護基を脱離せしめる工程、

を経て合成することができる。

工程1、即ちD-グルコノ-1,5-ラクトン誘導体(1)から1-C-(ジハロメチル)-D-グルコピラノース誘導体(2)を製造する工程は、化合物(1)にジハロメチルリチウムを反応させることにより行われる。この反応の適当な溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチルエーテル、ヘキサン等のこの反応に対して不活性な溶媒、あるいはジハロメチルリチウムを生成せしめるための原料として用いられるジハロメタン(ジクロロメタン、ジブロモメタン等)の過剰量が、単独または混合溶媒として用いられる。この反応は好ましくは、窒素やアルゴン等の不活性ガスの雰囲気中で行なわれる。反応温度は通常、0℃~-110℃で、好ましくは、反応の初期においては-50℃~-78℃、反応の後期においては、-20℃~-40℃である。反応時間は、1~8時間程度が適当である。

工程2における、化合物(2)のヘミケタールを形成しているカルボニル基を水酸基に還元する反応は、例えば、還元剤として金属水素化合物錯体、より具体的には、例えば、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素カリウム等の水素化ほう素金属、シアノ水素化ほう素ナトリウム等の水素化シアノほう素金属等を用いて行うことができる。しかし、この反応において注意すべきことは、還元的脱ハロゲン化反応を伴わない反応条件で、ヘミケタールを形成しているカルボニル基のみを水酸基に還元することが必要であるということである。この条件の好ましい例としては、例えば、化合物(2)を無水のテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチルエーテル等のエーテル系溶媒に溶解し、この溶液に上記の還元剤を懸濁させて攪拌する方法が挙げられる。

これらの還元反応の温度は還元剤の種類によって差異があるが、通常-30℃~40℃で、場合によっては、特に反応の初期においては、-78℃程度にまで冷却して行われ、また場合によっては80℃程度にまで加熱して行われる。反応時間も還元剤の種類や反応温度によって差異があるが、通常数分ないし24時間程度反応させることによって目的を達することができる。

工程3における、アルジトール誘導体(3)の保護されていない水酸基を酸化してジオキソ誘導体(4)を製造する反応は、糖類あるいは多価アルコールの第二水酸基をカルボニル基に酸化するための反応条件が用いられ

る。例えば、ジメチルスルホキシドと無水トリフルオロ酢酸、ジメチルスルホキシドと無水酢酸、ジメチルスルホキシドと五酸化りん、ジメチルスルホキシドと三酸化硫黄-ピリジン錯体、ジメチルスルホキシドとオキサリルクロリド等のジメチルスルホキシドとその活性化試薬、好ましくはジメチルスルホキシドと無水トリフルオロ酢酸を用いて酸化する方法が用いられる。また、三酸化クロム-ピリジン錯体、ジクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ニコチニウム、酸化ルテニウム (VII) 等で酸化する方法を用いてもよい。

反応条件は用いる酸化剤の種類によって異なるが、反応溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、無水酢酸等が、単独でまたは混合して用いられ、反応は通常、 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ で、場合によっては、特に反応の初期において $-78^{\circ}\text{C}$ 程度にまで冷却して行われる。反応時間は1時間ないし24時間程度である。

工程4における1-C-(ジハロメチル)-D-キシロー5-ヘキソースウロース誘導体(4)が塩基と反応して分子内閉環反応を起こし、イノソース誘導体(5)を生成する反応において用いられる塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリー-n-プロピルアミン、トリー-n-ブチルアミン等のトリアルキルアミン、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、ブチルリチウム、プロピルリチウム等のアルキルアルカリ金属等が挙げられる。なお、工程3において生成するジオキソ体

(4)は反応性に富む化合物なので、酸化反応の試薬として、過剰の塩基が用いられた場合には、通常、生成したジオキソ体(4)はこの塩基と反応して閉環反応(工程4)を起こして、見掛け上一段階で化合物(5)を生成する。

工程(5)において、ジハロ擬似イノソース誘導体(5)のカルボニル基に影響を及ぼすことなく、ハロゲンのみを脱離させる方法としては、例えば、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジハロケトン類を還元脱ハロゲン化反応に対して対応する $\alpha$ -モノハロケトン類や親のケトン類(parent ketones)を形成せしめる方法(例えば、Organic Reactions, 29巻, 第2章のR. NoyoriとY. Hayakawaによる総説、特に180-182頁参照)として知られている方法、例えば好ましくは、酢酸のようなプロトン性溶媒(protic solvent)を用いて、亜鉛末で脱ハロゲン化する方法が挙げられる。この方法を用いてジハロ誘導体(5)からモノハロ誘導体(6)に導くための反応条件は、化合物(5)

のハロゲンや水酸基の保護基の種類によっても異なるが、例えば、反応温度は $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 程度、反応時間は30分~3時間程度である。

化合物(7)、すなわち化合物(5)または化合物(6)に、水酸基が保護されていてもよいヒドロキシルアミンを反応させ、得られたオキシムを還元反応に付し、必要ならば保護基の脱離反応に付すことによってバリオールアミンを製造する工程6~7において、オキシムの還元反応は、例えば、適当な溶媒中で、酸化白金等の白金触媒、パラジウム黒、パラジウムカーボン等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒、ロジウム炭素等のロジウム触媒等を触媒とする接触還元が付することによって、また、水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウム誘導体を用いて、より好ましくは、窒素、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気中で還元することによって行うことができる。

オキシム類のアミノ化合物への還元反応はシクリトール部分の水酸基が保護された状態で行ってもよいし、あるいは水酸基の保護基を脱離させた後に行ってもよい。

工程8における、化合物(7)と第一アミン(一般式 $\text{R}^2-\text{NH}_2$ で示される化合物において $\text{R}^2$ がアミン残基である化合物)との縮合反応および得られるシッフ塩基の還元反応は一般に溶媒中で行われる。適当な溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、メチルセロソルブ、ジメチルセロソルブ、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のグライム類、ジオキササン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル等のエーテル類等、または、これらの混合溶媒、または、これらの溶媒または混合溶媒とベンゼン、トルエン、酢酸エチル等の非極性溶媒との混合溶媒を用いることができる。

このシッフ塩基の形成反応における反応温度は特に限定されないが、通常、室温ないし $100^{\circ}\text{C}$ 程度で行われる。反応時間は反応温度により差異があるが、通常、数分ないし24時間程度反応させることによって目的を達することができる。

形成されたシッフ塩基の還元反応のためには各種の水素化金属錯体還元剤、例えば、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素カリウム、水素化ほう素リチウム、水素化メトキシほう素ナトリウム等の水素化ほう素アルカリ金属、例えば、シアノ水素化ほう素ナトリウム等のシアノ水素化ほう素アルカリ金属、例えば、水素化アルミニウムリチウム等の水素化アルミニウムアルカリ金属、例えば、ジメチルアミン・ボラン等のジアルキルアミンボラン等が有利に用いられる。なお、シアノ水素化ほう素ナトリウムを用いる場合には、酸性の条件、例えば、塩酸、酢酸等の存在下に反応を行うことが好ましい。

この還元反応の温度は還元するシッフ塩基および還元

剤の種類によって差異があるが、通常、0℃～40℃、場合によっては、特に反応の初期においては0℃～20℃程度に冷却下に、また場合によっては100℃程度にまで加熱して行われる。反応時間も反応温度により、また還元するシッフ塩基や還元剤の種類によって差異があるが、通常、数分ないし24時間程度反応させることによって目的を達することができる。

形成されたシッフ塩基の還元反応として接触還元の手段を用いることもできる。すなわち、シッフ塩基を適当な溶媒中で接触還元用触媒の存在下に水素気流中で振盪または攪拌することにより行われる。接触還元用触媒としてとしては、例えば、白金黒、二酸化白金、パラジウム黒、パラジウムカーボン、ラネーニッケル等が用いられ、通常用いられる溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、または、これらの混合溶媒等が用いられる。反応は通常、0℃～40℃で常圧で行われるが、加圧下に行ってもよく、また加温してもよい。

工程7および9における一般式(8)および(10)で表わされる擬似ハロ糖誘導体の脱ハロゲン化反応は、還元的脱ハロゲン化の方法、例えば、接触還元の方法を用いることができる。すなわち、一般式(8)および(10)で表わされる化合物を適当な溶媒中で接触還元用触媒の存在下に水素と振盪または攪拌することによって行われる。接触還元用触媒としては、例えば、パラジウムカーボン、パラジウム黒、ラネーニッケル、白金黒、二酸化白金等が用いられる。反応溶媒は擬似ハロ糖誘導体および脱ハロゲン化反応によって生成する化合物の溶解性によって異なるが、通常水、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等の単独または混合溶媒が用いられる。反応は常圧または加圧下に行われ、反応温度は通常0～40℃、反応時間は2～48時間程度である。

還元的脱ハロゲン化剤として、各種の金属水素化物錯体還元剤、例えば、水素化ほう素錯体還元剤、例えば、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素カリウム、水素化ほう素リチウム、水素化トリメトキシほう素ナトリウム、水素化トリエチルほう素ナトリウム等が有利に用いられる。反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メチルセロソルブ、ジメチルセロソルブ、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のグライム類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトニトリル等の単独溶媒または混合溶媒、またこれらの極性溶媒と酢酸エチル、ベンゼン等の非極性溶媒との混合物を用いることができる。反応条件は還元剤の種類によって差異があるが反応温度は通常

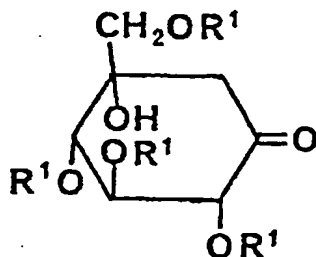
0～40℃で、場合によっては溶媒の還流温度にまで加熱して行われる。反応時間も反応温度により、また、還元剤の種類によって異なるが、通常1～24時間反応させることによって目的を達することができる。

また、水素化有機すず化合物を用いて還元的脱ハロゲン化反応を行ってもよい。すなわち、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、等の有機溶媒に溶解または懸濁させ、 $(n-C_4H_9)_3SnH$ ,  $(n-C_4H_9)_2SnH_2$ ,  $(n-C_3H_7)_3SnH$ ,  $(C_2H_5)_3SnH$ ,  $(C_6H_5)_3SnH$ ,  $(C_6H_5)_2SnH_2$ 等の水素化有機すず化合物およびラジカル反応のイニシエータ(例えば、 $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビスイソプロチロニトリル等のアゾ化合物、過酸化ベンゾイル等の過酸化物、その他トリフェニルほう酸等)、好ましくは $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビスイソプロチロニトリルを加えて反応させることによって目的を達することができる。

その他、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジエチルアルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム金属錯体を用いて還元的脱ハロゲン化反応を行う方法。液体アンモニア中、ナトリウムまたはリチウムとの反応による方法。亜鉛と塩酸あるいは酢酸で還元的脱ハロゲン化する方法。電解還元反応によって脱ハロゲン化する方法等も用いることができる。

化合物(5), (6), (7), (8)および(10)、すなわち化合物[I]はいずれも新規擬似ハロ糖誘導体であり、有用な目的物である化合物(9)および(11)すなわち化合物[II]の中間体として重要な化合物である。

その他、一般式



(式中、R<sup>1</sup>は水酸基の保護基を示す。)で表わされる化合物もまた化合物[II]を合成するための中間化合物として重要な化合物であり、化合物(5)および(6)を還元的脱ハロゲン化反応に付すことによって製造することができる。この還元的脱ハロゲン化反応は化合物

(5)および(6)のカルボニル基の還元反応を伴わない反応条件で行う必要があり、この反応条件として好ましい例としては、例えば、 $(n-C_4H_9)_3SnH$ 等の水素化有機すず化合物および $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビスイソプロチロニ



トリル等のラジカル反応のイニシエータと反応させる方法が挙げられる。また、この反応に用いられる好ましい反応溶媒の例としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル等の無極性溶媒が挙げられる。そのほか、例えばパラジウム-硫酸バリウムやリンドラー触媒を用いる接触還元反応を用いて還元的脱ハロゲン化反応を行うことが出来る。この場合の好ましい反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。

一般式 [I], [II] および図1, 図2においてR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される水酸基の保護基とは、前述の製造工程1~9におけるいずれかの反応において、水酸基の保護基として用いることができる基である。具体的には、糖の化学で水酸基の保護基として用いられる保護基、例えばエーテル型保護基、アセタール型保護基、ケタール型保護基、オルトエステル型保護基が、また場合によってはアシル型保護基が用いられる。

エーテル型保護基としては、例えば、ハロゲン、炭素数1~5の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基で置換されていてもよい炭素数1~5の低級アルキル基；炭素数2~4のアルケニル基；炭素数1~5の低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基等が置換基であるトリ置換シリル基；炭素数1~5の低級アルコキシ基、ニトロ基で置換されていてもよいベンジル基；炭素数1~5の低級アルコキシ基、ハロゲンで置換されていてもよいテトラヒドロピラニル基等が用いられる。

上記のハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、よう素が、炭素数1~5のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル基等が、炭素数1~5のアルコキシ基としては、例えば、ハロゲンで置換されていてもよいメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ビニルオキシ、アリルオキシ等が、炭素数2~4のアルケニル基としてはビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル等が挙げられる。

エーテル型保護基を更に具体的に示せば、メチル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、tert-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロメトキシメチル、エチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、2,2,2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、エトキシエチル、トリフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル；アリル；トリメチルシリル、tert-ブチルメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル；ベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、p-クロロベンジル；テトラヒドロピラニル、3-プロモテトラヒドロピラニル、4-メトキシテ

トラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル等である。

アセタール型、ケタール型およびオルトエステル型保護基としては炭素数1~10のものが有利に用いられる。その具体例を示せば、メチレン、エチリデン、1-tert-ブチルエチリデン、1-フェニルエチリデン、2,2,2-トリクロロエチリデン；イソプロピリデン、ブチリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン；ベンジリデン、p-メトキシベンジリデン、2,4-ジメトキシベンジリデン、p-ジメチルアミノベンジリデン、o-ニトロベンジリデン；メトキシメチレン、エトキシメチレン、ジメトキシメチレン、1-メトキシエチリデン、1,2-ジメトキシエチリデン等である。

アシル型保護基としては、例えば、ハロゲン、炭素数1~5の低級アルコキシ基、ハロゲン有していてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい炭素数1~5のアルカノイル基、ニトロ基、フェニル基、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数1~5の低級アルキル基で置換されていてもよいベンゾイル基、炭素数2~6の低級アルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよいベンゾイル基、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、炭素数3~5のアルケニルオキシカルボニル基、炭素数1~5の低級アルコキシ基またはニトロ基で置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基、ニトロ基で置換されているフェノキシカルボニル基等が用いられる。

上記のハロゲン、炭素数1~5の低級アルキル基、炭素数1~5の低級アルコキシ基および炭素数2~4のアルケニル基としてはエーテル型保護基の場合に例示したものと同様のものが用いられる。

アシル型保護基の例を更に具体的に示せば、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、トリフェニルメトキシアセチル、フェノキシアセチル、p-クロロフェノキシアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、3-フェニルプロピオニル、イソブチリル、ピバロイル；ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、p-フェニルベンゾイル、o-（ジプロモメチル）ベンゾイル、o-（メトキシカルボニル）ベンゾイル、2,4,6-トリメチルベンゾイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル；ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル；p-ニトロフェノキシカルボニル等である。

またジブチルスタニル、トリブチルスタニル等のスタンオキサン型保護基、環状カルボナート型保護基、環状ボロナート型保護基も化合物の種類によっては同様に用いられる。

化合物中のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される水酸基の保護基の種

類はすべて同じであってもよいし、2種以上の異なった保護基を含んでいてもよい。また、例えば、環状アセタール型、環状ケタノール型、環状オルトエステル型、環状カルボナート型、環状ボロナート型、スタンオキサン型保護基の場合のように2つの水酸基を一つの保護基で保護してもよい。

一般式 $R^2-NH_2$ で表わされる第一アミンとは、(1) エタノールアミン、3-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-1,3-プロパンジオール、1-アミノ-2-プロパノール、2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-ブタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、4-アミノ-1,2-ブタンジオール、2-アミノ-1-ブタノール、2-アミノ-1,4-ブタンジオール、2-アミノ-1,5-ペンタンジオール、5-アミノ-1-ペンタノール、6-アミノ-1-ヘキサノール、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、アミノジフェニルメタン、2-アミノ-1-フェニルエタノール、2-アミノ-2-フェニルエタノール、2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール、2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-1-プロパノール、2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール、 $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -メチルフェネチルアルコールの中から選ばれる水酸基および/または水酸基で置換されていてもよいフェニル基を有していてもよい直鎖状アルキルアミン、(2) 1-アミノ-1-デオキシ-D-グルチトール、2-アミノ-2-デオキシ-D-グルチトール、1-アミノ-1-デオキシ-D-マンニトール、2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトール、1-アミノ-1-デオキシ-D-リビトール、4-アミノ-4-デオキシ-D-エリスリトールの中から選ばれるアミノ-デオキシ-アルジトール、(3)、トランス-2-アミノシクロヘキサン-1-オール、トランス-3-アミノシクロヘキサン-1-オール、シス-3-アミノシクロヘキサン-1-オール、トランス-2-アミノ-1-フェニルシクロヘキサン-1-オール、シス-2-アミノ-1-フェニルシクロヘキサン-1-オール、シクロヘキシルアミン、シクロペンチルアミン、1-アミノ-1-シクロペンタメタノール、2-アミノシクロペンタノールの中から選ばれる水酸基および/またはフェニル基で置換されていてもよい環状アルキルアミン、(4) ミオ-イノサミン-1、ミオ-イノサミン-2、ミオ-イノサミン-4、ネオ-イノサミン-2、エピ-イノサミン-2、ムコ-イノサミン-3、シロ-イノサミンの中から選ばれるイノサミン、(5) 2-アミノメチル-ミオイノシトール、(6) ストレプタミン、デオキシストレプタミン、ホータミン、スポラミン、イスタミンの中から選ばれるジアミノシクリトールま

たは(7) バリエナミン、バリダミン、ヒドロキシバリダミン、バリオールアミン、2-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミンの中から選ばれる擬似アミノ糖である。また、上記の化合物の水酸基は前述の製造工程6~9に示すいずれかの反応において、水酸基の保護基として用いることができる基により保護されていてよい。Aで示されるアミン残基とは、上述の $R^2-NH_2$ で表わされる第一アミンとして列記したアミンよりアミノ基を除いて得られるアミン残基(すなわち $R^2$ )である。

上記した一般式 $R^2-NH_2$ において $R^2$ で表されるアミン残基の代表的なものとしては保護されていてもよい水酸基および/または水酸基で置換されていてもよいフェニル基を有していてもよい炭素数1~7の鎖状または環状炭化水素が挙げられる。

$R^2$ およびZで示される「保護されていてもよい水酸基」における水酸基の保護基としては、前述の製造工程6および7に示すいずれかの反応において、水酸基の保護基として用いることができる基であり、その具体例としては、例えば、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ等の炭素数1~4の低級アルコキシ、ベンジルオキシ、トリチルオキシ等のアラルキルオキシ基等が挙げられる。

一般式[II]においてAが水素原子である化合物すなわち化合物(9)は、化合物(11)において、そのA部分が、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、ジ(p-メトキシフェニル)メチル基のような一般にアミノ基の保護基としても用いられる基である化合物を、例えば、接触還元による水素化分解反応、液体アンモニア中金属ナトリウムとの反応、酸(例えば、濃硫酸-無水トリフルオロ酢酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)との反応等の一般にアミノ基の保護基の脱離反応として用いられる反応に付すことによって製造することができる。

化合物[II]が保護されている水酸基を有している場合、水酸基の保護基の脱離反応はそれ自体公知の方法を用いて行うことができる。例えば、シクロヘキシルリデン基、イソプロピリデン基、ベンジリデン基等のアセタール型保護基やトリチル基、テトラヒドロピラニル基等の酸で脱離可能なエーテル型保護基等は塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トリエンズルホン酸、スルホン酸型イオン交換樹脂等の酸で加水分解することによって、例えば、アセチル基、ベンゾイル基等のアシル型保護基はアンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、ナトリウムメトキシド等のアルカリで加水分解することによって、また、ベンジル基、p-メトキシベンジル基等のベンジリエーテル型保護基は接触還元による水素化分解あるいは液体アンモニア中での金属ナトリウムによる還元分解等によって脱離することができる。

図1および図2に示した擬似糖誘導体(5)、(6)、(7)、(8)および(10)をはじめとする各

化合物は自体公知の手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、濾過、遠心分離、乾燥、凍結乾燥、吸着、脱着、各種溶媒に対する溶解度の差を利用する方法（例えば、溶媒抽出、転溶、沈殿、結晶化、再結晶など）、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換樹脂、活性炭、ハイポーラスポリマー、セファデックス、セファデックスイオン交換体、セルローズ、イオン交換セルローズ、シリカゲル、アルミナなどを用いるクロマトグラフィー）などにより単離、精製することができる。

#### 発明の効果

バリオールアミンおよびそのN-置換誘導体、とりわけ、バリオールアミンのN-置換誘導体、例えば、N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]バリオールアミンは強い $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用を有し、炭水化物の代謝を抑制するので、血糖上昇抑制作用を有しており、過血糖症状および過血糖に起因する種々の疾患、例えば、糖尿病、肥満症、高脂血症等の治療および予防に有用な化合物である。

本発明の擬似糖誘導体〔I〕は上記のようにバリオールアミンおよびバリオールアミンのN-置換誘導体の製造原料として重要な化合物であるが、これらの擬似糖誘導体〔I〕はD-グルコースあるいはD-グルコースから安価に、かつ容易に製造し得るD-グルコノ-1,5-ラク톤を原料として1-C-（ジハロメチル）-D-グルコピラノース誘導体（2）を経由して製造することができる。

化合物〔I〕はバリオールアミンおよびそのN-置換誘導体の製造のための有用な化合物であるが、特にN-置換バリオールアミン誘導体の合成において、N-置換基部分を構築する原料化合物がアミノ化合物として入手しやすい場合には化合物〔I〕を中間原料として用いることによりバリオールアミンを用いるよりも容易に目的物を合成することが可能である。

以下に、参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが本発明の範囲はこれに限定されるものではない。なお、参考例、実施例で用いた混合溶媒の混合比は、特にことわらない限りは容積比（v/v）で示した。また、NMRスペクトルはバリアン（Varian）XL-100 A核磁気共鳴装置（100MHz）あるいはブルカー（Bruker）AC-300核磁気共鳴装置（300MHz）により測定し、テトラメチルシラン（重クロロホルム中）あるいは4,4-ジメチル-4-シラペンタン-1-スルホン酸ナトリウム（重水中）を内部標準に用いた。

#### 参考例 1

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-（ジクロロメチル）-D-グルコピラノース

ジイソプロピルアミン（4.2mL）のテトラヒドロフラン（30mL）溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液（1.6M溶液, 18.8mL）をアルゴン気流中、-5~-15℃に冷却下に滴下し、同温度で1時間攪拌した。この反

応液を2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコノ-1,5-ラクトン（5.4g）のジクロロメタン（20mL）溶液にアルゴン気流中-70~-75℃に冷却下に滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応液を氷冷しジクロロメタン（200mL）と2N塩酸（100mL）の混合液に加え、攪拌し、分配させた。有機溶媒層を水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル（400mL）のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル（20:1）で溶出した。溶出画分を減圧濃縮し、残留物に石油エーテル（100mL）を加え、一夜冷蔵庫内に放置して2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-（ジクロロメチル）-D-グルコピラノースの白色結晶（5.9g）を得た。

融点 72~73℃。

$[\alpha]^{25}_D + 20.2^\circ$ （ $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ）。

IR (KBr) :  $3402\text{cm}^{-1}$ ; C=Oの吸収（ $1700\sim 1800\text{cm}^{-1}$ ）は認められない。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.24 (1H, ブロード s), 3.6~4.15 (6H, m), 4.50~5.03 (8H, m), 5.80 (1H, s), 7.15~7.5 (20H, m)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  : 3.29 (1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ , -OH), 3.73 (1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 11.6Hz) および 3.84 (1H, dd,  $J=3.9\text{Hz}$ , 11.6Hz) (6-CH<sub>2</sub>), 3.75 (1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ , 9.8Hz, 4-CH), 3.99 (1H, ddd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3.9Hz, 9.8Hz, 5-CH), 4.00 (1H, dd,  $J=1.1\text{Hz}$ , 8.9Hz, 2-CH), 4.07 (1H,  $J=8.9\text{Hz}$ , 3-CH), 4.61 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 4.67 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 4.88 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.96 (1H, d,  $J=10.9\text{Hz}$ ) および 4.97 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ) (PhCH<sub>2</sub>-x4); 5.81 (1H, s, -CHCl<sub>2</sub>), 7.21~7.40 (20H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-x4)。

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

計算値 (%) : C, 67.42; H, 5.82; Cl, 11.37。

実験値 (%) : C, 67.81; H, 5.80; Cl, 11.62。

#### 参考例 2

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-（ジクロロメチル）-D-グルチトール

a) 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-（ジクロロメチル）-D-グルコピラノース（1.0g）のテトラヒドロフラン10mL溶液に、氷水で冷却下に水素化ほう素ナトリウム（0.5g）を加え、氷水で冷却下に30分、更に室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル（60mL）と水（30mL）に分配し、有機溶媒層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル（150mL）のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル（6:1）で溶出した。溶出画分を減圧濃縮乾固して2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C-（ジクロロメチル）-D-グルチトールの（1R）-および（1S）-の2つの異性体の混合物（0.75g）を無色シ

ロップとして得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3.62 (2H, d, J=4.5Hz), 3.65~4.24 (5H, m), 4.38~4.82 (8H, m), 5.65 (d, J=6Hz) および 5.95 (d, J=2Hz) (合計 1H), 7.25~7.4 (20H, m).

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

計算値 (%): C, 67.20; H, 6.12; Cl, 11.33.

実験値 (%): C, 67.52; H, 6.18; Cl, 11.32.

b) ジイソプロピルアミン (8.4mL) のテトラヒドロフラン (60mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (1.6M 溶液, 37.6mL) を、アルゴン気流中、-10~-20℃ で滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。この反応液を、2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-D-グルコノ-1,5-ラクトン (10.8g) のジクロロメタン (40mL) 溶液に、アルゴン気流中、-70~-75℃ で滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (200mL) と 2N 塩酸 (200mL) の混合液に加えて分配し、有機溶媒層を分離した。有機溶媒層を水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮乾固して 2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジクロロメチル) -D-グルコピラノースの粗物質 (12.5g) を無色シロップとして得た。このシロップ (12.5g) をテトラヒドロフラン (130mL) に溶解し、氷水で冷却下に水素化ほう素ナトリウム (6.6g) を加え、氷水で冷却下に 30 分、更に、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (600mL) と水 (300mL) に分配した。酢酸エチル層を 2N 塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (600mL) のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (6:1) で溶出した。溶出画分を減圧濃縮乾固して 2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジクロロメチル) -D-グルチトールの (1 R) -および (1 S) -の異性体の混合物 (10.6g) を無色シロップとして得た。

c) 2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジクロロメチル) -D-グルコピラノース (5.0g) のジエチレングリコールジメチルエーテル (50mL) 溶液に水素化ほう素ナトリウム (2.5g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水 (100mL) を加え、生じた油状物を酢酸エチル (200mL x 2) で抽出した。抽出液を 2N 塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (250mL) のカラムクロマトに付し、カラムをトルエン-酢酸エチル (20:1) で洗浄後、トルエン-酢酸エチル (10:1) で溶出した。溶出画分を減圧濃縮乾固して 2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジクロロメチル) -D-グルチトールの (1 R) -および (1 S) -異性体の混合物 (4.7g) を無色シロップとして得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O, 300MHz)  $\delta$ : 3.63 (d, J=4.2Hz) および 3.64 (d, J=4.5Hz) (合計 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.72 (dd, J=

2.8Hz, 7.1Hz) および 3.91 (dd, J=3.7Hz, 6.6Hz) (合計 1H, 4-CH), 3.80 (dd, J=4.5Hz, 8.7Hz) および 4.25 (d, J=2.2Hz, 7.8Hz) (合計 1H, 2-CH), 3.96 (dd, J=2.2Hz, 6.8Hz) および 4.17 (dd, J=1.9Hz, 8.7Hz) (合計 1H, 1-CH), 4.00~4.15 (2H, m, 3-CH, 5-CH), 4.55~4.88 (8H, m, PhCH<sub>2</sub>-x4), 5.66 (d, J=6.8Hz) および 5.98 (1H, d, J=1.9Hz) (合計 1H, -CHCl<sub>2</sub>), 7.22~7.38 (20H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-x4).

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

計算値 (%): C, 67.20; H, 6.12; Cl, 11.33.

実験値 (%): C, 67.46; H, 6.22; Cl, 11.31.

参考例 3

2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジプロモメチル) -D-グルコピラノース

ジシクロヘキシルアミン (5.44g) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液にアルゴン気流中 0~-10℃ で *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (1.6M 溶液, 19mL) を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した溶液を、2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-D-グルコノ-1,5-ラクトン (5.4g) とジプロモメタン (2.5mL) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液に、アルゴン気流中、-70~-75℃ で滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200mL) と 2N 塩酸 (100mL) の混合液に加えて分配し、有機溶媒層を分離し、水層を更に酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機溶媒層を合わせ、水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (400mL) のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (20:1) で溶出した。溶出画分を減圧濃縮し、残留物にエチルエーテル-石油エーテル (1:7, 40mL) を加え、一夜冷蔵庫中に放置して 2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジプロメチル) -D-グルコピラノースの白色結晶 (4.4g) を得た。

融点 77~78℃.

$[\alpha]^{25}_D + 18.6^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>).

IR (KBr): 3364cm<sup>-1</sup>; C=O の吸収 (1700~1800cm<sup>-1</sup>) は認められない。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.24 (1H, s), 3.6~4.2 (6H, m), 4.55~5.05 (8H, m), 5.78 (1H, s), 7.1~7.5 (20H, m).

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

計算値 (%): C, 59.00; H, 5.09; Br, 22.43.

実験値 (%): C, 59.25; H, 4.95; Br, 22.44.

参考例 4

2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジプロメチル) -D-グルチトール

2,3,4,6-テトラ-*O*-ベンジル-1-*C*- (ジプロモメチル) -D-グルコピラノース (3.15g) のテトラヒドロフラン (32mL) 溶液に、氷水で冷却下に水素化ほう素ナトリウム (1.6g) を加え、氷水で冷却下に 1 時間、更に、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、

残留物を酢酸エチル (150mL) と水 (50mL) に分配した。酢酸エチル層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (400mL) のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (6:1) で溶出した。溶出画分を減圧濃縮乾固して2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-C- (ジプロモメチル) -D-グルチトール (2.13g) を無色シロップとして得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3.5~4.9 (15H, m), 5.68 (d, J=8 Hz) および 6.13 (d, J=3Hz) (合計1H), 7.1~7.5 (20 H, m) .

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

計算値 (%): C, 58.84; H, 5.36; Br, 22.37.

実験値 (%): C, 59.15; H, 5.23; Br, 21.94.

#### 参考例 5

(1 S) - (1 (OH), 2,4,5/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-5- [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ベンジルオキシメチル) - 1,2,3,4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2,4/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール (600mg) と2-アミノ-1,3-プロパンジオール (230mg) をメタノール (40mL) に溶解し、室温で24時間攪拌後、氷水で冷却下に水素化ほう素ナトリウム (1.0g) を加え、氷水で冷却下に16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (140mL) と水 (50mL) に分配した。酢酸エチル層を分離し、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマト (60mL) に付し、酢酸エチルで溶出した。溶出画分を減圧濃縮し、更に減圧下に乾燥して (1 S) - (1 (OH), 2,4,5/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-5- [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ベンジルオキシメチル) - 1,2,3,4-シクロヘキサントロールの白色粉末 (380mg) を得た。

$[\alpha]^{25}_D + 30.0^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>) .

NMR (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.63 (1H, dd, J=2.7Hz, 15.1Hz, 6-CHax), 1.91 (1H, dd, J=3.0Hz, 15.1Hz, 6-CHeq), 2.73~2.80 (1H, m, -CH (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>), 3.20 および 3.54 (各1H, ABq, J=8.6Hz, -CH<sub>2</sub>OBn), 3.39 (1H, q\*, J=2.7Hz, 3.0Hz, 4.2Hz, 5-CH), 3.59~3.77 (6H, m), 4.12 (1H, t, J=9.6Hz, 3-CH); 4.40 (2H, s), 4.59 (1H, d, J=11.2Hz), 4.65 (1H, d, J=11.4Hz), 4.73 (1H, d, J=11.4Hz), 4.83 (1H, d, J=10.6Hz), 4.92 (1H, d, J=11.1Hz) および 4.93 (1H, d, J=10.6Hz) (PhCH<sub>2</sub>-x4); 7.24~7.38 (20H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-x4) (\*見掛け上の分裂パターン) .

元素分析: C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

計算値 (%): C, 72.70; H, 7.23; N, 2.23.

実験値 (%): C, 72.43; H, 7.27; N, 2.31.

#### 参考例 6

(1 S) - (1 (OH), 2,4,5/1,3) - 5- [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ヒドロキシメチル) - 1,2,3,4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2,4,5/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-5- [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ベンジルオキシメチル) - 1,2,3,4-シクロヘキサントロール (200mg) を90% ぎ酸-メタノール (1:19, 20mL) に溶解し、パラジウム黒 (100mg) を加えて窒素気流中室温で一夜攪拌した。触媒を濾過し、50% メタノール水で洗浄後、濾液と洗液を集め、減圧濃縮した。残留物をダウエックス50Wx8 (H<sup>+</sup>型, 70mL) のカラムクロマトに付し、カラムを水洗後、0.5Nアンモニア水で溶出した。溶出画分を減圧濃縮し、残留物をアンバーライトCG-50 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>型, 180mL) のカラムクロマトに付し、水で溶出した。溶出画分を減圧濃縮乾固し、残留物にエタノール (10mL) を加えて約10分間加熱還流後、冷蔵庫中に一夜放置して (1 S) - (1 (OH), 2,4,5/1,3) - 5- [ [2-ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1- (ヒドロキシメチル) - 1,2,3,4-シクロヘキサントロールの白色結晶 (80mg) を得た。

#### 参考例 7

(1 S) - (1 (OH), 2,4/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-ヒドロキシイミノ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2,4/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-オキソ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール (1.0g) をメタノール (20mL) に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (2.0g) および酢酸ナトリウム (1.0g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル (120mL) と水 (50mL) を加えて攪拌した。酢酸エチル層を分離し、2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (200mL) のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (4:1) で溶出した。溶出画分を減圧濃縮乾固して (1 S) - (1 (OH), 2,4/1,3) - 2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-ヒドロキシイミノ-1,2,3,4-シクロヘキサントロール (970mg) を無色シロップとして得た。

$[\alpha]^{25}_D + 61.7^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>) .

NMR (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 2.29 (1H, d, J=15Hz), 3.24 (1H, d, J=9Hz), 3.24 (1H, d, J=9Hz), 3.25 (1H, d, J=15Hz), 3.56 (1H, d, J=9Hz), 3.77 (1H, d, J=8Hz), 4.10 (1H, d, J=8Hz), 4.4~5.0 (8Hz, m), 7.05~7.5 (20H, m). NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 2.29 (1H, dd, J=1.5Hz, 15.

2Hz, 6-CHax), 2.63 (1H, d, J=1.5Hz, 1-OH), 3.25 および 3.55 (各 1H, ABq, J=8.7Hz, -CH<sub>2</sub>O-), 3.30 (1H, d, J=15.2Hz, 6-CHeq), 3.81 (1H, d, J=8.4Hz, 2-CH), 3.98 (1H, t, J=8.2Hz, 8.4Hz, 3-CH), 4.11 (1H, d, J=8.2Hz, 4-CH); 4.42 (1H, d, J=11.9Hz), 4.48 (1H, d, J=11.9Hz), 4.52 (1H, d, J=10.9Hz), 4.58 (1H, d, J=11.7Hz), 4.70 (1H, d, J=10.9Hz), 4.87 (1H, d, J=10.9Hz), 4.92 (1H, d, J=10.9Hz) および 4.94 (1H, d, J=10.9Hz)

(PhCH<sub>2</sub>-x<sub>4</sub>); 7.16~7.40 (20H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-x<sub>4</sub>), 7.81 (1H, ブロード s, =NOH) (\*見掛け上の分裂パターン).

元素分析: C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>

計算値 (%): C, 74.05; H, 6.57; N, 2.47.

実験値 (%): C, 73.77; H, 6.62; N, 2.72.

#### 参考例 8

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5-アミノ-1-C- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラールおよび (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3, 5) - 5-アミノ-1-C- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) -5-  
ヒドロキシイミノ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラール (330mg) をメタノール (60mL) に溶解し、ラネーニッケル (200mg) を加え、3.5~3.9kg/cm<sup>2</sup> に加圧下に室温で24時間接触還元した。触媒を濾過し、メタノールで洗浄後、濾液と洗液を合わせ減圧濃縮した。残留物を90% ぎ酸-メタノール (1:19, 20mL) に溶解し、パラジウム黒 (100mg) を加え、窒素気流中室温で40時間攪拌した。触媒を濾過し、水-メタノール (1:1) で洗浄後、濾液と洗液を合わせ減圧濃縮した。残留物をアンバーライトCG-50 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>型, 100mL) のカラムクロマトに付し、カラムを水洗後、0.1Nアンモニア水で溶出した。先に溶出された画分 (280~380mL) と後に溶出された画分 (420~600mL) に分離し、それぞれの溶出画分を減圧濃縮した。残留物をそれぞれダウエックス1x2 (OH<sup>-</sup>型, 150mL) のカラムクロマトに付し水で溶出し、溶出画分を減圧濃縮後、凍結乾燥した。アンバーライトCG-50のカラムクロマトで先に溶出された画分より (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3, 5) - 5-アミノ-1-C- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラールの白色粉末 (10mg) を、後に溶出された画分より (1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5-アミノ-1-C- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラール (バリオールアミン) の白色粉末 (70mg) を得た。

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3, 5) - 5-アミノ-1-C- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラール (先に溶出された異性体):

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -23.2° (c=0.5, H<sub>2</sub>O);

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.51 (1H, dd, J=11Hz, 14Hz), 1.99 (1H, d, J=4.5Hz, 14Hz), 2.85~3.85 (6H, m). NMR (D<sub>2</sub>O, 300M

Hz) δ: 1.45 (1H, t, J=12.6Hz, 14.1Hz, 6-CHax), 1.91 (1H, dd, J=4.0Hz, 14.1Hz, 6-CHeq), 2.95 (1H, ddd, J=4.0Hz, 9.4Hz, 12.6Hz, 5-CH), 3.14 (1H, t, J=9.4Hz, 4-CH), 3.44 (1H, d, J=9.4Hz, 2-CH), 3.49 および 3.58 (各 1H, ABq, J=11.5Hz, -CH<sub>2</sub>O-), 3.57 (1H, t, J=9.4Hz, 3-CH) (\*見掛け上の分裂パターン).

元素分析: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C, 39.81; H, 8.11; N, 6.63

実験値 (%): C, 40.05; H, 7.84; N, 6.71

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5-アミノ-1-C- (ヒドロキシメチル) -1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテトラール (後に溶出された異性体, バリオールアミン):

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +19.6° (c=1, H<sub>2</sub>O);

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.74 (1H, dd, J=4Hz, 15.5Hz), 2.00 (1H, dd, J=3Hz, 15.5Hz), 3.35~3.75 (5H, m), 3.91 (1H, t, J=9.5Hz). NMR (D<sub>2</sub>O, 300MHz) δ: 1.68 (1H, dd, J=3.8Hz, 15.5Hz, 6-CHax), 1.88 (1H, dd, J=2.9Hz, 15.5Hz, 6-CHeq), 3.33 (1H, q, J=2.9Hz, 3.8Hz, 4.2Hz, 5-CH), 3.41 (1H, d, J=9.5Hz, 2-CH), 3.44 および 3.52 (各 1H, ABq, J=11.3Hz, -CH<sub>2</sub>O-), 3.57 (1H, dd, J=4.2Hz, 9.9Hz, 4-CH), 3.85 (1H, t, J=9.5Hz, 9.9Hz, 3-CH) (\*見掛け上の分裂パターン).

元素分析: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O

計算値 (%): C, 39.81; H, 8.11; N, 6.63

実験値 (%): C, 39.89; H, 8.18; N, 6.56

#### 実施例 1

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) -6, 6-  
ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサンテ  
トラール

ジメチルスルホキシド (7.4mL) のジクロロメタン (80mL) 溶液に無水トリフルオロ酢酸 (9.6mL) のジクロロメタン (40mL) 溶液を、-65~-75℃で滴下し、同温度で30分間攪拌した。この溶液に、2, 3, 4, 6-テトラ-  
-ベンジル-1-C- (ジクロロメチル) -D-グルチ  
トール (10.6g) のジクロロメタン (60mL) 溶液を、-65~-75℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。更に、この反応液にトリエチルアミン (19mL) のジクロロメタン (80mL) 溶液を、-65℃以下に冷却下に滴下後、冷却浴を除き反応温度が0℃に上昇するまで攪拌した。反応液に氷冷したジクロロメタン (400mL) と水 (200mL) を加え、攪拌後、ジクロロメタン層を分離した。ジクロロメタン層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物にエチルエーテル-石油エーテル (1:10, 110mL) を加え、一夜冷蔵庫中に放置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベン  
ジロキシメチル) -6, 6-ジクロロ-5-オキソ-1,  
2, 3, 4-シクロヘキサンテトラールの白色結晶 (7.03g)

を得た。

融点 139~142℃.

$[\alpha]^{25}_D + 2.5^\circ$  ( $c=1, \text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr): 3410, 1760  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.30 (1H, s), 3.84 (2H, s), 4.05 (1H, t,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 4.31 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 4.50~5.05 (9H, m), 7.15~7.45 (20H, m). NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300Hz)  $\delta$ : 3.36 (1H, s, -OH), 3.83および3.87 (各1H, ABq,  $J=10.1\text{Hz}$ , - $\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.08 (1H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 3-CH), 4.31 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 2-CH); 4.53 (1H, d,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 4.59 (1H, d,  $J=11.8\text{Hz}$ ), 4.59 (1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, d,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 4.74 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=11.3\text{Hz}$ ) および4.98 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ) ( $\text{PhCH}_2-x_4$ ); 4.93 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 4-CH), 7.20~7.43 (20H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5-x_4$ ).

元素分析:  $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{O}_6$

計算値 (%): C, 67.63; H, 5.51; Cl, 11.41.

実験値 (%): C, 68.00; H, 5.53; Cl, 11.39.

## 実施例 2

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ- $\text{O}$ -ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

i) ジイソプロピルアミン (16.8mL) のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液に、 $n$ -ブチルリチウムの $n$ -ヘキサン溶液 (1.6M溶液, 75.2mL) を、アルゴン気流中、-10~-20℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。この反応液を、2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ベンジル-D-グルコノ-1, 5-ラクトン (21.6g) のジクロロメタン (80mL) 溶液に、アルゴン気流中、-70~-75℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応液を氷冷したジクロロメタン (350mL) と2N塩酸 (350mL) の混合液に加えて分配し、有機溶媒層を分離した。有機溶媒層を水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮乾固して2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ベンジル-1-C- (ジクロロメチル) -D-グルコピラノースの粗物質 (26.6g) をシロップとして得た。このシロップ (26.6g) をテトラヒドロフラン-ジエチレングリコールジメチルエーテル (1:1, 265mL) に溶解し、氷水で冷却下に水素化ほう素ナトリウム (10.0g) を加え、氷水で冷却下に30分、更に、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (1.2L) と水 (600mL) に分配した。酢酸エチル層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮乾固して2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ベンジル-1-C- (ジクロロメチル) -D-グルチトールの (1 R) -および (1 S) -の異性体の混合物の粗物質 (26.9g) を無色ないし微黄色のシロップとして得た。(このシロップは更に精製することなしに、そのまま次の工程の原料として用いた。)

ii) ジメチルスルホキシド (18.6mL) のジクロロメタン (170mL) 溶液に無水トリフルオロ酢酸 (24.2mL) のジクロロメタン (75mL) 溶液を、-65~-75℃で滴下し、同温度で30分間攪拌した。この溶液に、ステップ i) で得た2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ベンジル-1-C- (ジクロロメチル) -D-グルチトール (26.9g) のジクロロメタン (125mL) 溶液を、-65~-75℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。更に、この反応液にトリエチルアミン (48mL) のジクロロメタン (150mL) 溶液を、-65℃以下に冷却下に滴下後、冷却浴を除き反応温度が0℃に上昇するまで攪拌した。反応液に氷冷したジクロロメタン (800mL) と水 (400mL) を加え、攪拌後、ジクロロメタン層を分離した。ジクロロメタン層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物にエチルエーテル-石油エーテル (1:10, 275mL) を加え、一夜室温で放置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ- $\text{O}$ -ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロールの白色結晶 (15.6g) を得た。

## 実施例 3

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5 - [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ- $\text{O}$ -ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (500mg) と2-アミノ-1, 3-プロパンジオール (210mg) をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1, 80mL) に溶解し、パラジウム黒 (250mg) を加え、3.5~4  $\text{kg/cm}^2$  に加圧下、室温で一夜、接触還元付した後、反応液に酢酸 (0.25mg), 水 (5mL) およびパラジウム黒 (300mg) を加え、3.5~4  $\text{kg/cm}^2$  に加圧下、室温で更に一夜、接触還元付した。反応液を濾過し、触媒を50%メタノール水および水で洗浄し、濾液と洗液を合わせ、減圧濃縮後、残留物を水 (150mL) と酢酸エチル (100mL) と分配した。水層を減圧濃縮し、残留物をアンバーライトCG-50 ( $\text{NH}_4^+$ 型, 180mL) のカラムクロマトに付し、水で溶出した。溶出画分を減圧濃縮し、残留物にエタノール (5mL) を加え、約10分間加熱還流後、一夜冷蔵庫中に放置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5 - [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロールの白色結晶を得た。

$[\alpha]^{25}_D + 26.2^\circ$  ( $c=1, \text{H}_2\text{O}$ ).

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1.54 (1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ , 15Hz), 2.09 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 15Hz), 2.89 (1H, quint,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.3~4.0 (10H, m).

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_7$

計算値 (%) : C, 44.93; H, 7.92; N, 5.24.

実験値 (%) : C, 44.82; H, 8.09; N, 5.13.

#### 実施例 4

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-  
クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロ  
ール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-  
-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサント  
ロール (2.0g) を酢酸 (10mL) に懸濁し、反応温度を  
15~20℃に保ちながら、亜鉛末 (2.0g) を少量ずつ加え  
た後、同温度で1時間攪拌した。反応混合物にエチルエ  
ーテル (50mL) を加え、生じた沈澱を濾過し、エチルエ  
ーテル (50mL) で洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水お  
よび飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物にエチルエ  
ーテル-石油エーテル (1:5, 60mL) を加え、一夜室温に放  
置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-  
クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサ  
ントロールの白色結晶 (1.24g) を得た。

融点 103, 5~106℃.

$[\alpha]^{25}_D + 62.6^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr) : 3470, 1759 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.23 (1H, ブロード s), 3.53 および 3.6  
6 (各 1H, ABq,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.97~4.25 (3H, m), 4.40~5.0  
5 (9H, m), 7.1~7.5 (20H, m). NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  :  
2.29 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1-OH), 3.55 および 3.65 (各 1H, A  
Bq,  $J=8.6\text{Hz}$ , - $\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.04 (1H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 3-C  
H), 4.12 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 2-CH), 4.19 (1H, dd,  $J=0.9$   
Hz, 9.3Hz, 4-CH); 4.41 (1H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 4.50 (1H,  
d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 4.54 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 4.57 (1H, d,  $J$   
=10.6Hz), 4.76 (1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=1$   
0.6Hz), 4.95 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ) および 4.99 (1H, d,  $J=$   
10.6Hz) ( $\text{PhCH}_2-\text{x}_4$ ); 4.89 (1H, t\*,  $J=0.8\text{Hz}$ , 0.9Hz,  
6-CH), 7.15~7.41 (20H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{x}_4$ ) (\*見掛け上の  
分裂パターン).

元素分析:  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClO}_6$

計算値 (%) : C, 71.60; H, 6.01; Cl, 6.04.

実験値 (%) : C, 71.63; H, 5.99; Cl, 6.00.

#### 実施例 5

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-  
クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロ  
ール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-  
-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサ  
ントロール (1.0g) の酢酸エチル (80mL) 溶液にラネーニ

ツケル (300mg) を加え、3~3.5 $\text{kg}/\text{cm}^2$  に加圧下に室温  
で1時間接触還元した。触媒を濾過し、酢酸エチルで洗  
浄後、濾液と洗液を集めて減圧濃縮した。残留物にエチ  
ルエーテル-石油エーテル (1:6, 70mL) を加え、室温で  
一夜放置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3,  
4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメ  
チル) - 6-  
クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘ  
キサントロール (490mg) を白色結晶として得た。

#### 実施例 6

10 (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-  
オ  
キソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-  
-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサ  
ントロール (3.0g)、水素化トリ-n-ブチルすず (5.0  
g) および  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル (300  
mg) をトルエン (30mL) に溶解し、100℃で1時間攪拌  
した。反応液を室温に冷却後、酢酸エチル (150mL) を  
20 加えた。この溶液を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶  
液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し  
た。残留物をシリカゲル (260mL) のカラムクロマトに  
付し、トルエン-酢酸エチル (6:1) で溶出した。溶出  
画分を減圧濃縮し、残留物にエチルエーテル-石油エ  
ーテル (1:6, 35mL) を加え、一夜冷蔵庫中に放置して (1  
S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベン  
ジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-  
オキソ  
-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (1.87g) を白色  
結晶として得た。

30 融点 84~85℃.

$[\alpha]^{22}_D + 45.1^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr) : 3440, 1735 $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.45 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 2.82 (1H, d,  $J=$   
15Hz), 3.15 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.53 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.9  
5~4.15 (3H, m), 4.40~5.05 (8H, m), 7.05~7.55 (20  
H, m).

元素分析:  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$

計算値 (%) : C, 76.06; H, 6.57.

実験値 (%) : C, 76.11; H, 6.47.

#### 40 実施例 7

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, /1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-  
オ  
キソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-  
-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-  
-ジクロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサ  
ントロール (2.0g) のテトラヒドロフラン-メタノール  
(1:7, 80mL) 溶液に、酢酸ナトリウム (2.0g) と5%  
(w/w) パラジウム-硫酸バリウム (500mg) を加え、3  
50 ~3.5 $\text{kg}/\text{cm}^2$  に加圧下に室温で24時間接触還元した。触



媒を濾過し、メタノールおよびテトラヒドロフランで洗浄した。濾液と洗液を集めて減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100mL) と水 (40mL) に分配した。酢酸エチル層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (250mL) のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (10:1) で溶出した。溶出面分を減圧濃縮し、残留物にエチルエーテル-石油エーテル (1:10, 30mL) を加え、室温で一夜放置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (710mg) を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 2.39 (1H, d, J=2.0Hz, -OH), 2.47 (1H, d, J=14.5Hz, 6-CHeq), 2.84 (1H, ddd, J=0.9Hz, 2.0Hz, 14.5Hz, 6-CHax), 3.15 および 3.53 (各1H, ABq, J=8.6Hz, -CH<sub>2</sub>O-), 4.01 (1H, t, J=9.0Hz, 3-CH), 4.06 (1H, d, J=9.0Hz, 2-CH), 4.14 (1H, dd, J=0.9Hz, 9.0Hz, 4-CH); 4.41 (1H, d, J=11.8Hz), 4.47 (1H, d, J=11.8Hz), 4.55 (1H, d, J=10.7Hz), 4.56 (1H, d, J=11.7Hz), 4.75 (1H, d, J=10.7Hz), 4.95 (H, d, J=10.7Hz), 4.96 (1H, d, J=11.7Hz) および 4.99 (1H, d, J=10.7Hz) (PhCH<sub>2</sub>-x4); 7.15~7.42 (20H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-x4)。

#### 実施例 8

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5 - [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (300mg) と 2-アミノ-1, 3-プロパンジオール (100mg) をメタノール-酢酸 (9:1, 30mL) に溶解し、パラジウム黒 (150mg) を加え、3.7~3.9kg/cm<sup>2</sup> に加圧下に室温で一夜接触還元した。触媒を濾過し、水およびメタノールで洗浄後、濾液と洗液を合わせ、減圧濃縮した。残留物を水とエチルエーテルに分配し、水層を減圧濃縮した。残留物をアンバーライトCG-50 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>型, 170mL) のカラムクロマトに付し、水で溶出した。溶出面分を減圧濃縮し、残留物にエタノール (10mL) を加えて約10分間加熱還流後、一夜冷蔵庫中に放置して (1 S) - (1 (OH), 2, 4, 5/1, 3) - 5 - [ [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ] - 1-C- (ヒドロキシメチル) - 1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロールの白色結晶 (50mg) を得た。

#### 実施例 9

(1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-ジブromo-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

ジメチルスルホキシド (1.5mL) のジクロロメタン

(8.2mL) 溶液に、-65~-70℃で無水トリフルオロ酢酸 (1.93mL) のジクロロメタン (8.2mL) 溶液を滴下し、30分間攪拌した。この溶液に2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンジル-1-C- (ジブromoメチル) -D-グルチトール (2.13g) のジクロロメタン (12.3mL) 溶液を、-65~-70℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。この反応液に、トリエチルアミン (3.81mL) のジクロロメタン (16.4mL) 溶液を同温度で滴下し、15分間攪拌後、冷却浴を除き反応温度が0℃に上昇するまで攪拌した。反応液を、氷冷したジクロロメタン (100mL) と水 (50mL) に加えて分配させた後、有機溶媒層を分離し、2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (250mL) カラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (20:1) で溶出した。溶出面分を減圧濃縮乾固して (1 S) - (1 (OH), 2, 4/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6, 6-ジブromo-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (690mg) を無色シロップとして得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3494, 1747cm<sup>-1</sup>。

#### 実施例 10

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-クロロ-5-ヒドロキシイミノ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール

(1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-クロロ-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (1.0g) をメタノール-テトラヒドロフラン (2:1, 30mL) に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (2.0g) と酢酸ナトリウム (0.5g) を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (100mL) と水 (40mL) に分配した。酢酸エチル層を2N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲル (120mL) のカラムクロマトに付し、トルエン-酢酸エチル (5:1) で溶出した。溶出面分を減圧濃縮して (1 S) - (1 (OH), 2, 4, 6/1, 3) - 2, 3, 4-トリ-*O*-ベンジル-1-C- (ベンジルオキシメチル) - 6-クロロ-5-ヒドロキシイミノ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロール (350mg) を無色シロップとして得た。

[ $\alpha$ ] <sup>25</sup><sub>D</sub> +16.5° (c=1, CHCl<sub>3</sub>)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.83 (1H, s, 1-OH), 3.44 および 3.54 (各1H, ABq, J=9.6Hz, -CH<sub>2</sub>O-), 3.83 (1H, d, J=9.3Hz, 2-CH), 4.10 (1H, t, J=9.3Hz, 9.4Hz, 3-CH), 4.64 (1H, d, J=9.4Hz, 4-CH); 4.50 (2H, s), 4.52 (1H, d, J=11.2Hz), 4.65 (1H, d, J=11.4Hz), 4.78 (1H, d, J=10.6Hz), 4.89 (1H, d, J=11.2Hz), 4.95 (1H, d, J=11.4Hz) および 4.97 (1H, d, J=10.6Hz) (PhCH<sub>2</sub>-x4); 5.56 (1H, s, 6-CH), 7.16~7.42 (20H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-x4), 8.30

(1H, ブロード s, =NOH) (\*見掛け上の分裂パターン).

元素分析:  $C_{35}H_{36}ClNO_6$

\*計算値 (%): C, 69.82; H, 6.03; N, 2.33; Cl, 5.89.

実験値 (%): C, 70.13; H, 6.20; N, 2.45; Cl, 5.91.

\*

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. °

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 C 251/44

9451-4H

C 0 7 C 251/44

// C 0 7 H 5/02

C 0 7 H 5/02

# NOVEL PSEUDOHALOSACCHARIDE DERIVATIVE AND PRODUCTION OF VALIOLAMINE AND DERIVATIVE THEREOF USING THE SAID DERIVATIVE AS MATERIAL

(Publication No.)

Patent number: JP63295526 → JP-A-63-295526  
 Publication date: 1988-12-01  
 Inventor: HORII SATOSHI; others: 01  
 Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD  
 Classification:  
 - International: C07C49/517; C07C45/65; C07C91/14; C07C93/12; C07C131/02; C07H5/02  
 - european:  
 Application number: JP19880000978 19880105  
 Priority number(s):

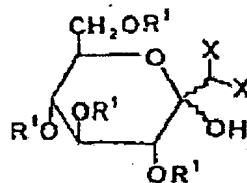
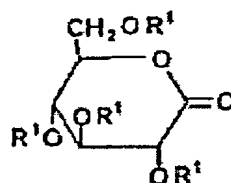
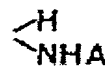
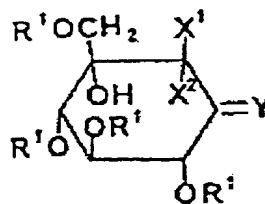
## Abstract of JP63295526

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [X<1> and X<2> are both halogen or either one thereof is H and other is halogen; R<1> is protecting group of OH; Y is O, NZ (Z is OH which may be protected) or formula II (A is H or amine residue)].

EXAMPLE: (1S)-(1(OH)2,4/1,3)-2,3,4-Tri-O-benzyl-1-C-(benzyloxymethyl)-6,6-dichloro-5-oxo-1,2,3,4-cyclohexanetetrol.

USE: A raw material for producing valioline having strong alpha-glucosidase inhibiting activity and useful as a remedy for human or animal hyperglycemia and various kind of diseases originated thereby.

PREPARATION: A D-glucono-1,5-lactone derivative expressed by formula III is reacted with dihalomethyl lithium to provide a compound expressed by formula IV, which is successively subjected to ring closure of pyranose ring, oxidation of hydroxyl group in 1-position and 5-position and treatment by a base to afford the compound expressed by formula I (Y is O).



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**